



**PENGARUH PEMBERIAN NATRIUM DIKLOFENAK DOSIS
1,4 MG/KgBB DAN 2,8 MG/KgBB TERHADAP KADAR
UREUM TIKUS WISTAR**

**LAPORAN HASIL
KARYA TULIS ILMIAH**

**Diajukan untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 kedokteran umum**

**LAILITIFA WINDY SUBEKTI
22010111130116**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2015**

LEMBAR PENGESAHAN LAPORAN HASIL KTI

**PENGARUH PEMBERIAN NATRIUM DIKLOFENAK DOSIS 1,4
MG/KgBB DAN 2,8 MG/KgBB TERHADAP KADAR UREUM TIKUS
WISTAR**


Disusun oleh

LAILITIFA WINDY SUBEKTI
22010111130116

Telah disetujui

Semarang, 25 Juni 2015

Pembimbing



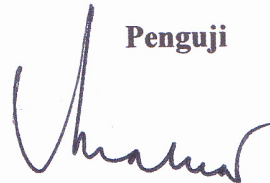
dr. Taufik Eko N., Msi.Med, Sp.An
198306092010121008

Ketua Penguji



dr. Widya Istanto N., Sp.An, KAKV, KAR
196604231997031001

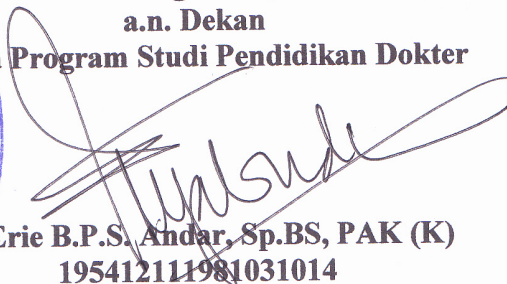
Penguji



dr. Ratna Damma Purnawati, M.Kes
196311141990032001

Mengetahui,
a.n. Dekan

Ketua Program Studi Pendidikan Dokter



dr. Erie B.P.S. Andar, Sp.BS, PAK (K)
195412111981031014

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini,

Nama mahasiswa : Lailitifa Windy Subekti
NIM : 22010111130116
Program Studi : Program Pendidikan Sarjana Program Studi Pendidikan
Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro
Judul KTI : Pengaruh pemberian natrium diklofenak dosis 1,4
mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB terhadap kadar ureum tikus
wistar

Dengan ini menyatakan bahwa:

- 1) KTI ini adalah tulisan asli saya sendiri tanpa bantuan orang lain selain pembimbing dan narasumber yang diketahui oleh pembimbing.
- 2) KTI ini sebagian atau seluruhnya belum pernah dipublikasi dalam bentuk artikel ataupun tugas ilmiah lain di Universitas Diponegoro maupun di perguruan tinggi lain.
- 3) Dalam KTI ini tidak terdapat karya atau pendapat yang telah ditulis orang lain kecuali secara tertulis dicantumkan sebagai rujukan dalam naskah dan tercantum pada daftar kepustakaan.

Semarang, 19 Juni 2015

Yang membuat pernyataan,



Lailitifa Windy Subekti

KATA PENGANTAR

Puji syukur saya panjatkan ke hadirat Allah SWT karena atas berkat dan rahmat-Nya saya dapat menyelesaikan karya tulis ilmiah ini. Penulisan karya ini dilakukan dalam rangka memenuhi salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana kedokteran di Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro. Saya menyadari sangatlah sulit untuk menyelesaikan tulisan ini tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak sejak penyusunan proposal sampai dengan terselesaikannya laporan hasil. Bersama ini saya menyampaikan terima kasih dan penghargaan kepada:

1. Rektor Universitas Diponegoro Semarang yang telah memberi kesempatan kepada saya untuk menimba ilmu di Universitas Diponegoro.
2. Dekan Fakultas Kedokteran Undip yang telah memberikan sarana dan prasarana kepada saya sehingga dapat menyelesaikan tugas ini dengan baik dan lancar.
3. dr. Taufik Eko Nugroho, Msi.Med, Sp.An selaku dosen pembimbing yang telah menyediakan waktu, tenaga, dan pikiran untuk membimbing saya dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
4. Orang tua beserta keluarga saya yang senantiasa memberikan dukungan moral maupun material.
5. Ibu Kartika, selaku laboran di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang, beserta staf lainnya yang telah membantu saya dalam penelitian.
6. Indriyani Mangampa, rekan satu kelompok penelitian yang menjadi sumber dukungan dalam penyusunan karya tulis ilmiah ini.
7. Para sahabat yang selalu memberi dukungan dalam menyelesaikan karya ini.
8. Serta pihak lain yang tidak mungkin saya sebutkan satu per satu atas bantuannya secara langsung maupun tidak.

Akhir kata, saya berharap Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu. Semoga karya tulis ilmiah ini dapat bermanfaat bagi kita semua.

Semarang, 19 Juni 2015

Lailitifa Windy Subekti

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PENGESAHAN	ii
PERNYATAAN KEASLIAN.....	iii
KATA PENGANTAR	iv
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR TABEL.....	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN.....	xii
DAFTAR SINGKATAN	xiii
ABSTRAK.....	xv
ABSTRACT.....	xvi
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar belakang.....	1
1.2 Permasalahan penelitian.....	4
1.3 Tujuan penelitian.....	4
1.3.1 Tujuan umum	4
1.3.2 Tujuan khusus	4
1.4 Manfaat penelitian.....	5
1.5 Keaslian penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Nyeri dan analgesik.....	7

2.1.1 Nyeri.....	7
2.1.2 Analgesik	9
2.2 Natrium diklofenak	11
2.2.1 Farmakodinamik	12
2.2.2 Farmakokinetik	13
2.3 Ginjal.....	13
2.3.1 Anatomi ginjal.....	14
2.3.2 Histologi ginjal.....	16
2.3.3 Fisiologi ginjal	19
2.3.4 Pemeriksaan fungsi ginjal	22
2.3.4.1 Laju Filtrasi Glomerulus (LFG).....	22
2.3.4.2 Kreatinin serum.....	22
2.3.4.3 Ureum.....	22
2.3.4.4 Sistatin C	24
2.4 Kerusakan ginjal	25
2.5 Pengaruh natrium diklofenak terhadap kadar ureum	26
BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, DAN HIPOTESIS.....	32
3.1 Kerangka teori.....	32
3.2 Kerangka konsep.....	33
3.3 Hipotesis.....	33
BAB IV METODE PENELITIAN	34
4.1 Ruang lingkup penelitian	34
4.2 Tempat dan waktu penelitian	34

4.3 Jenis dan rancangan penelitian.....	34
4.4 Sampel.....	35
4.4.1 Kriteria inklusi	35
4.4.2 Kriteria eksklusi	35
4.4.3 Cara sampling	35
4.4.4 Besar sampel	36
4.5 Variabel penelitian	36
4.5.1 Variabel bebas	36
4.5.2 Variabel terikat	36
4.6 Definisi operasional	37
4.7 Cara pengumpulan data.....	37
4.7.1 Bahan	37
4.7.2 Alat.....	37
4.7.3 Jenis data	38
4.7.4 Cara kerja	38
4.8 Alur penelitian.....	40
4.9 Analisis data	41
4.10 Etika penelitian	41
BAB V HASIL PENELITIAN	42
5.1 Analisis Sampel.....	42
5.2 Analisis Deskriptif	43
5.3 Uji Hipotesis	43
BAB VI PEMBAHASAN.....	45

BAB VII SIMPULAN DAN SARAN	49
7.1 Simpulan	49
7.2 Saran.....	49
DAFTAR PUSTAKA	51
LAMPIRAN.....	56

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	5
Tabel 2. Beberapa produk COX dan efeknya pada ginjal.....	27
Tabel 3. Definisi operasional	37
Tabel 4. Konversi dosis manusia dan antarjenis hewan.....	38
Tabel 5. Analisis deskriptif	43
Tabel 6. Uji normalitas dan homogenitas	44
Tabel 7. Uji <i>One-Way</i> ANOVA.....	44
Tabel 8. Nilai p pada uji <i>Post-Hock</i> tiap kelompok.....	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. <i>Three step analgetic ladder</i>	10
Gambar 2. Rumus struktur kimia natrium diklofenak	11
Gambar 3. Anatomi eksternal ginjal	14
Gambar 4. Anatomi internal ginjal	15
Gambar 5. Nefron, tubulus, dan duktus kolektivus.....	17
Gambar 6. Histologi ginjal.....	18
Gambar 7. Siklus urea.....	23
Gambar 8. Distribusi COX-1 dan COX-2 pada ginjal	26
Gambar 9. Metabolisme asam arakidonat dan biosintesis prostaglandin	27
Gambar 10. Urutan kejadian pada jejas iskemik reversibel.....	28
Gambar 11. Kerangka teori	32
Gambar 12. Kerangka konsep	33
Gambar 13. Cara sampling.....	35
Gambar 14. Alur penelitian.....	40
Gambar 15. Grafik <i>boxplot</i> kadar ureum tiap kelompok	43

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. <i>Ethical Clearance</i>	56
Lampiran 2. Surat Keterangan Penelitian	57
Lampiran 3. Data Penelitian.....	58
Lampiran 4. Hasil Analisis.....	59
Lampiran 5. Dokumentasi Penelitian.....	62
Lampiran 6. Biodata Mahasiswa.....	63

DAFTAR SINGKATAN

ADH	: <i>Anti Diuretic Hormone</i>
ANOVA	: <i>Analysis of Variance</i>
ALP	: <i>Alkaline Phosphatase</i>
ALT	: <i>Alanine Aminotransferase</i>
AST	: <i>Aspartate Aminotransferase</i>
ATP	: <i>Adenosine Triphosphate</i>
BUN	: <i>Blood Urea Nitrogen</i>
COX-1	: <i>Cyclooxygenase-1</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
GSH	: <i>Glutathione</i>
IASP	: <i>International Association for the Study of Pain</i>
LFG	: Laju Filtrasi Glomerulus
LP	: <i>Lipid Peroxidation</i>
NSAID	: <i>Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug</i>
OAINS	: Obat Antiinflamasi Nonsteroid
PG	: <i>Prostaglandin</i>
PGD ₂	: <i>Prostaglandin D₂</i>
PGE ₂	: <i>Prostaglandin E₂</i>
PGF ₂	: <i>Prostaglandin F₂</i>
PGH ₂	: <i>Prostaglandin H₂</i>
PGI ₂	: <i>Prostaglandin I₂</i>

TXA ₂	: <i>Thromboxane A₂</i>
ATP	: <i>Adenosine Tri Phosphate</i>
AMP	: <i>Adenosine Mono Phosphate</i>
pH	: <i>Potential Hydrogen</i>
RER	: <i>Rough Endoplasmic Reticulum</i>
SPSS	: <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TKD	: <i>Tubulus Kontortus Distal</i>
TKP	: <i>Tubulus Kontortus Proksimal</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>
SNGFR	: <i>Single Nefron Glomerular Filtration Rate</i>
P _{GC}	: <i>Glomerular capillary hydraulic pressure</i>

ABSTRAK

Latar Belakang Natrium diklofenak merupakan OAINS yang sering digunakan untuk menangani nyeri pada muskuloskeletal, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, spondilitis ankilosa, spondiloarthritis, dan artritis gout. Efek sampingnya dilaporkan terjadi pada 30% penderita berupa gangguan fungsi ginjal. Obat ini diketahui menyebabkan oliguria yang disebabkan oleh menurunnya aliran darah ginjal dan laju filtrasi glomerulus ginjal.

Tujuan Mengetahui pengaruh pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB secara per oral terhadap kadar ureum tikus wistar.

Metode Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post-Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 21 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok. Kelompok I tidak diberi natrium diklofenak (kontrol), Kelompok II diberi natrium diklofenak dosis 0,6 mg 3 kali sehari selama 14 hari dan Kelompok III diberi natrium diklofenak dosis 1,2 mg 3 kali sehari selama 14 hari. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung. Hari ke 15 tiap tikus diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita. Uji statistik menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hock*.

Hasil Tidak terdapat kenaikan nilai rerata kadar ureum dari kontrol terhadap perlakuan 1 dan 2 yang signifikan. Pada uji *One-Way ANOVA* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p=0,819$) antara semua kelompok. Pada uji *Post-Hock* juga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada kontrol terhadap perlakuan 1 ($p=0,554$), kontrol terhadap perlakuan 2 ($p=0,649$), dan perlakuan 1 terhadap perlakuan 2 ($p=0,889$).

Kesimpulan Pemberian natrium diklofenak dosis 1,4 mg/kgBB dan 2,8 mg/kgBB selama 14 hari tidak menyebabkan kenaikan kadar ureum yang signifikan.

Kata kunci: Natrium diklofenak, ureum.

ABSTRACT

Background Diclofenac sodium is an NSAID that is often used to treat musculoskeletal pain, such as rheumatoid arthritis, osteoarthritis, ankylosing spondylitis, spondiloarthritis, and gouty arthritis. The side effects were reported in 30% of patients in the form of impaired renal function. This drug is known to cause oliguria caused by a decrease in renal blood flow and glomerular filtration rate of the kidneys.

Aim To know the effect of diclofenac sodium 1,4 mg/kgBW and 2,8 mg/kgBW oral administration toward serum levels of urea of wistar rats.

Methods Experimental study Post Test Only Control Group Design. The samples were 21 male wistar rats, randomized in to 3 groups. Group I was not given diclofenac sodium (control), Group II was given diclofenac sodium 0,6 mg and Group III was given diclofenac sodium 1,2 mg. Administration through gastric instillation thrice a day for 14 days. Blood samples were collected at the 15th day through retroorbital vascular and the urea levels were measured using standard methods. Data analysis used One-Way ANOVA Test and Post-Hock Test. Statistical analysis was conducted by computer program.

Results There was no significant increase in the average value of the urea levels from the control group toward Group II and Group III. One-Way ANOVA test showed that there was no significant difference ($p=0.819$) among all of groups. Post-Hock test also showed that there were no significant differences in the control group toward Group II ($p=0.554$), control group toward Group III ($p=0.649$), and Group II toward Group III ($p=0,889$).

Conclusion Administration of diclofenac sodium 1.4 mg/kgBW and 2.8 mg/kgBW for 14 days did not cause a significant increase in urea levels.

Key Words: Diclofenac sodium, urea levels.